

PCT/JP 2004/011068

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

04. 8. 2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 3 年 8 月 4 日
Date of Application:

出 願 番 号 特 願 2 0 0 3 - 2 8 6 1 0 3
Application Number:
[ST. 10/C]: [J P 2 0 0 3 - 2 8 6 1 0 3]

出 願 人 杏 林 製 薬 株 式 有 限 公 司
Applicant(s):

REC'D 24 SEP 2004

WIPO

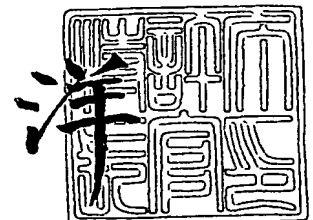
PCT

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 4 年 9 月 9 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川



出証番号 出証特 2 0 0 4 - 3 0 8 1 0 4 9

【書類名】 特許願
【整理番号】 KR03073
【提出日】 平成15年 8月 4日
【あて先】 特許庁長官 今井 康夫 殿
【発明者】
 【住所又は居所】 群馬県館林市松原 2 - 1 4 - 9
 【氏名】 中嶋 堅
【発明者】
 【住所又は居所】 栃木県栃木市柳橋町 2 0 - 1 2
 【氏名】 大森 悟史
【発明者】
 【住所又は居所】 栃木県下都賀郡野木町友沼 5 9 3 2
 【氏名】 金山 範洋
【特許出願人】
 【識別番号】 000001395
 【氏名又は名称】 杏林製薬株式会社
 【代表者】 荻原 郁夫
【代理人】
 【識別番号】 100067541
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 岸田 正行
【選任した代理人】
 【識別番号】 100108361
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 小花 弘路
【選任した代理人】
 【識別番号】 100087398
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 水野 勝文
【選任した代理人】
 【識別番号】 100103506
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 高野 弘晋
【手数料の表示】
 【予納台帳番号】 044716
 【納付金額】 21,000円
【提出物件の目録】
 【物件名】 特許請求の範囲 1
 【物件名】 明細書 1
 【物件名】 図面 1
 【物件名】 要約書 1

【書類名】 特許請求の範囲**【請求項 1】**

4-(2-メチル-1-イミダゾリル)-2, 2-ジフェニルブチルアミドを有効成分とし、外用剤基剤及び経皮吸収製剤構造形成体からなることを特徴とする経皮吸収型頻尿・尿失禁治療製剤。

【請求項 2】

4-(2-メチル-1-イミダゾリル)-2, 2-ジフェニルブチルアミドと外用剤基剤単独或いは2種以上を組み合わせることにより形成した粘着性を有する粘着層と、支持体及び剥離ライナーからなる経皮吸収製剤構造形成体より構成されることを特徴とする粘着単層型の請求項1記載の経皮吸収型頻尿・尿失禁治療製剤。

【請求項 3】

4-(2-メチル-1-イミダゾリル)-2, 2-ジフェニルブチルアミドと外用剤基剤単独或いは2種以上を組み合わせたものからなる混合物と、薬物透過制御膜、粘着層、支持体及び剥離ライナーからなる経皮吸収製剤構造形成体より構成されることを特徴とするリザーバー型の請求項1記載の経皮吸収型頻尿・尿失禁治療製剤。

【請求項 4】

前記外用剤基剤が、水溶性高分子化合物、脂溶性高分子化合物、脂肪酸、脂肪酸エステル、脂肪酸金属塩、動植物性油脂、アルコール類、テルペン系化合物及び水からなる群より選ばれる単独、或いは2種以上を組み合わせたものであることを特徴とする請求項1～3のいずれか1項に記載の経皮吸収型頻尿・尿失禁治療製剤。

【書類名】明細書

【発明の名称】経皮吸収型頻尿・尿失禁治療製剤

【技術分野】

【0001】

本発明は、膀胱に選択的な抗コリン作用を有する頻尿・尿失禁治療薬である、4-(2-メチルー1-イミダゾリル)-2,2-ジフェニルブチルアミド（以下、KRP-197と略す）を有効成分として含有する経皮吸収製剤に関する。

【背景技術】

【0002】

KRP-197は選択的ムスカリン拮抗作用を有する新規化合物であり（特許文献1）、頻尿・尿失禁治療薬として有望である（非特許文献1）。

【0003】

KRP-197を臨床適用するに当たっては、既に市販されている頻尿・尿失禁治療薬の剤形と同様に、KRP-197を含有する経口固形製剤（錠剤）が提案されている（特許文献2）。

【特許文献1】特開平7-15943号公報

【特許文献2】WO01/34147 A1パンフレット

【非特許文献1】Bioorg. Med. Chem., 1999, 7, 1151-1161.

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

医療の高度化に伴い、今後更に高齢化が進めば、頻尿・尿失禁患者数の増大及び患者層の変化が生じるものと予想され、経口投与が困難な患者の生活の質的向上を図る観点から、KRP-197においても、より患者指向性の高い非経口型製剤が望まれる。

【0005】

非経口型製剤として考えられる剤形としては、注射剤や外用剤（液剤、軟膏剤、注入剤）が挙げられる。注射剤の特徴として、即効性は期待される反面、他の剤形に比べ医療関係者による十分な用法及び用量の管理が必要であり、在宅医療が困難、投薬に痛みを伴う、投与後薬物の除去が不能等、患者への負担は大きい。一方、外用剤の特徴としては、在宅医療が可能、投薬に痛みを伴わない、投薬後の薬物の除去が可能等、注射剤に比べれば、患者への負担は軽減されメリットもある。しかし、投薬が患者本人或いは介護者に委ねられ、用法及び用量の管理が低下し薬剤の適正使用率の低下を招く危険性がある等、改善すべき課題が未だ残されている。よって、注射剤や一般的に考えられる外用剤は、幅広い年齢層の患者や介護者に受け入れられる剤形として満足のいくものではない。

【0006】

近年、治療の最適化を目的とした薬物送達システムすなわちドラッグデリバリーシステムの概念から、上述した外用剤の課題を打破し、かつ従来の外用剤とは一線を画する機能、つまり従来の外用剤の特徴の他に、薬物の効果の持続化及び副作用の低減化機能を有する経皮吸収製剤が注目され、数多くの研究が行われている。しかし、皮膚のバリアー機能により、概して薬物の経皮吸収性は乏しく、実用的な貼付面積で薬効発現に必要な薬物量を皮膚から送達することは困難なことが多い。

【0007】

KRP-197の経皮吸収製剤への適用を考えた場合においても、KRP-197単独での皮膚からの吸収性は非常に低く、薬効発現に十分な血中濃度を確保するのは困難であった。

【0008】

本発明は、上述した課題を解決するためのものであり、その目的はKRP-197を持続的かつ効率良く体内へ吸収させることができ、しかも皮膚刺激性が少ない経皮吸収製剤を提供することにある。

【課題を解決するための手段】**【0009】**

発明者らは、上述した目的を達成すべく鋭意検討した結果、KRP-197と外用剤基剤を含有する混合物を、経皮吸収製剤構造形成体に展延・乾燥あるいは貯留し、粘着単層型経皮吸収製剤或いはリザーバー型経皮吸収製剤とすることにより、KRP-197の皮膚透過性及び持続的な体内吸収性に優れ、かつ皮膚刺激性が低い性能を有することを見出し、本発明を完成した。

【0010】

すなわち、本発明は、

- 1) KRP-197を有効成分とし、外用剤基剤及び経皮吸収製剤構造形成体からなることを特徴とする経皮吸収型頻尿・尿失禁治療製剤；
 - 2) KRP-197と外用剤基剤単独或いは2種以上を組み合わせることにより形成した粘着性を有する粘着層と、支持体及び剥離ライナーからなる経皮吸収製剤構造形成体より構成されることを特徴とする粘着単層型の請求項1記載の経皮吸収型頻尿・尿失禁治療製剤；
 - 3) KRP-197と外用剤基剤単独或いは2種以上を組み合わせたものからなる混合物と、薬物透過制御膜、粘着層、支持体及び剥離ライナーからなる経皮吸収製剤構造形成体より構成されることを特徴とするリザーバー型の請求項1記載の経皮吸収型頻尿・尿失禁治療製剤；
 - 4) 前記外用剤基剤が、水溶性高分子化合物、脂溶性高分子化合物、脂肪酸、脂肪酸エステル、脂肪酸金属塩、動植物性油脂、アルコール類、テルペン系化合物及び水からなる群より選ばれる単独、或いは2種以上を組み合わせたものであることを特徴とする請求項1～3のいずれか1項に記載の経皮吸収型頻尿・尿失禁治療製剤；
- に関するものである。

【発明の効果】**【0011】**

本発明によれば、皮膚からの吸収性が低い頻尿・尿失禁治療薬であるKRP-197を、皮膚から持続的かつ効率良く体内へ吸収させることができ、しかも皮膚刺激性の低い経皮吸収型頻尿・尿失禁治療製剤が提供される。

【0012】

本発明の経皮吸収製剤の有効成分として用いられているKRP-197は、遊離形又はその医学的に許容しうる塩共に使用できる。

【発明を実施するための最良の形態】**【0013】**

本発明の経皮吸収型頻尿・尿失禁治療剤の有効成分であるKRP-197とは、膀胱に選択的な抗コリン作用を有する頻尿・尿失禁治療薬である、4-(2-メチルー1-イミダゾリル)-2,2-ジフェニルブチルアミドである。

【0014】

本発明に用いる経皮吸収製剤の外用剤基剤とは、外用剤の基剤として用いられるものであれば特に限定されないが、例えば水溶性高分子化合物（ポリアクリル酸及びその誘導体、セルロース誘導体、ポリビニルアルコール、ゼラチン、ポロエチレングリコール、天然多糖類等）、脂溶性高分子化合物（天然ゴム、イソプレングム、ブチルゴム、スチレンイソブチレンブロック共重合体、スチレンブタジエン共重合体、シリコン、ラノリン、ワセリン、プラスティベース、蜜蝋、鯨蝋、固形パラフィン等）、脂肪酸及びその誘導体（脂肪酸エステル、脂肪酸金属塩）、動植物性油脂（オリーブ油、ハッカ油、ダイズ油、綿実油、トウモロコシ油、ユーカリ油、ヒマシ油、ゴマ油等）、アルコール類（エタノール、グリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール等）、テルペン系化合物（メントール、メントン、リモネン、ピネン、ピペリトン、テリピネン、テルピノレン、テルピノール、カルベオール等）及び水であり、それぞれ単独、或いは2種以上を組み合わせ使用することができる。

【0015】

請求項2に記載した本発明の粘着単層型の経皮吸収型頻尿・尿失禁治療製剤は、有効成分であるKRP-197と、先述した外用剤基剤単独或いは2種以上を組み合わせることにより形成した粘着性を有する粘着層と、支持体と剥離ライナーからなる経皮吸収製剤構造形成体より構成される（以下、「粘着単層型経皮吸収製剤」と呼ぶ）。粘着単層型経皮吸収製剤の一実施態様を断面図により図1に示した。

【0016】

粘着単層型経皮吸収製剤の構造形成体を構成する支持体は特に限定されないが、皮膚面に貼付した際に著しく違和感を生じない程度に柔軟性を有するものが好ましく、例えば、プラスチックフィルム（ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリエステル、ポリ酢酸ビニル、エチレン-酢酸ビニル共重合体等）、金属箔（アルミニウム箔等）、不織布、布、紙等からなる単層フィルムやこれらの積層フィルムが使用できる。剥離ライナーは特に限定されないが、シリコン樹脂やフッ素樹脂等で剥離処理を施した紙やプラスチックフィルムなどを使用できる。

【0017】

請求項3に記載した本発明のリザーバー型の経皮吸収型頻尿・尿失禁治療製剤は、有効成分であるKRP-197と先述した外用剤基剤単独或いは2種以上を組み合わせたものからなる混合物（リザーバー内容物）と、薬物透過制御膜、粘着層、リザーバー内容物を貯留可能な支持体及び剥離ライナーからなる経皮吸収製剤構造形成体より構成される。リザーバー型の経皮吸収型頻尿・尿失禁治療製剤の一実施形態を断面図により図2に示した。

。

【0018】

リザーバー型経皮吸収製剤の構造形成体を構成する支持体は、リザーバー内容物を貯留可能なものであれば特に限定されないが、粘着単層型経皮吸収製剤と同様のものを使用できる。剥離ライナーは特に限定されないが、粘着単層型経皮吸収製剤と同様のものを使用できる。薬物透過制御膜としては、微多孔質ポリプロピレンなどの微多孔質膜、その他の薬物透過の制御が可能な膜材料が使用できる。粘着層としては、薬物透過性を有するゴム系、アクリル系、シリコン系などの粘着剤により形成する、或いは両面粘着テープを用いて形成することもできる。また、これら粘着層は薬物透過制御膜としても使用できる。

【0019】

以下、実施例を挙げて、更に本発明を詳細に説明するが、本発明の範囲はこれらの実施例によってなんら限定されるものではない。

【0020】

粘着単層型経皮吸収製剤に関する実施例を以下1～4に、リザーバー型経皮吸収製剤に関する実施例を以下5と6に示す。

【実施例1】**【0021】**

KRP-197 0.1重量部に対し、クロロホルム37.5重量部に溶解した後、ステレン-イソブチレン-スチレンブロック共重合体（商品名「KRATON D1107 CU」、クレイトンポリマージャパン（株）製）3.95重量部、超淡色ロジンエステル（商品名「超淡色ロジンエステル KE-311」、荒川化学工業（株）製）4.95重量部及びミリスチン酸イソプロピル1重量部を加え攪拌溶解して粘着層を調製した。調製した粘着層を、支持体（商品名「3M Scotchpak 9742 Release Liner」のポリエステル面、住友スリーエム（株）製）に、調厚メモリを10に設定し、かつ両脚部に両面粘着テープを3枚貼付したベーカー式アプリーケーターを用いて展延した。室温で約15分間乾燥した後、乾燥温度60℃に設定した乾燥機内で、更に約15分間乾燥し、粘着面を剥離ライナー（商品名「3M Scotchpak 9742 Release Liner」のフッ素ポリマー面、住友スリーエム（株）製）で覆い、粘着単層型経皮吸収製剤を得た。

【実施例2】

【0022】

KRP-197 0.1重量部に対し、クロロホルム37.5重量部に溶解した後、スチレン-イソブチレン-スチレンブロック共重合体（商品名「KRATON D1107CU」、クレイトンポリマー・ジャパン（株）製）2.85重量部、超淡色ロジンエステル（商品名「超淡色ロジンエステル KE-311」、荒川化学工業（株）製）5.05重量部、ミリスチン酸イソプロピル1重量部及び流動パラフィン1重量部を加え攪拌溶解して粘着層を調製した。調製した粘着層を、支持体（商品名「3M Scotchpak 9742 Release Liner」のポリエステル面、住友スリーエム（株）製）に、調厚メモリを10に設定し、かつ両脚部に両面粘着テープ3枚貼付したベーカー式アプリケーションャーを用いて展延した。室温で約15分間乾燥した後、乾燥温度60℃に設定した乾燥機で、更に約15分間乾燥し、粘着面を剥離ライナー（商品名「3M Scotchpak 9742 Release Liner」のフッ素ポリマー面、住友スリーエム（株）製）で覆い、粘着単層型経皮吸収製剤を得た。

【実施例3】

【0023】

KRP-197 0.1重量部に対し、クロロホルム37.5重量部に溶解した後、スチレン-イソブチレン-スチレンブロック共重合体（商品名「KRATON D1107CU」、クレイトンポリマー・ジャパン（株）製）3.95重量部、超淡色ロジンエステル（商品名「超淡色ロジンエステル KE-311」、荒川化学工業（株）製）4.95重量部及びオレイルアルコール1重量部を加え攪拌溶解して粘着層を調製した。調製した粘着層を、支持体（商品名「3M Scotchpak 9742 Release Liner」のポリエステル面、住友スリーエム（株）製）に、調厚メモリを10に設定し、かつ両脚部に両面粘着テープ3枚貼付したベーカー式アプリケーションャーを用いて展延した。室温で約15分間乾燥した後、乾燥温度60℃に設定した乾燥機内で、更に約15分間乾燥し、粘着面を（商品名「3M Scotchpak 9742 Release Liner」のフッ素ポリマー面、住友スリーエム（株）製）で覆い、粘着単層型経皮吸収製剤を得た。

【実施例4】

【0024】

KRP-197 0.1重量部に対し、クロロホルム37.5重量部に溶解した後、スチレン-イソブチレン-スチレンブロック共重合体商品名「KRATON D1107CU」、クレイトンポリマー・ジャパン（株）製）3.95重量部、超淡色ロジンエステル（商品名「超淡色ロジンエステル KE-311」、荒川化学工業（株）製）4.9重量部、オリーブオイル1重量部及びL-メントール0.5重量部を加え攪拌溶解して粘着層を調製した。調製した粘着層を、支持体（商品名「3M Scotchpak 9742 Release Liner」のポリエステル面、住友スリーエム（株）製）に、調厚メモリを10に設定し、かつ両脚部に両面粘着テープ3枚貼付したベーカー式アプリケーションャーを用いて展延した。室温で約15分間乾燥した後、乾燥温度60℃に設定した乾燥機内で、更に約15分間乾燥し、粘着面を（商品名「3M Scotchpak 9742 Release Liner」のフッ素ポリマー面、住友スリーエム（株）製）で覆い、粘着単層型経皮吸収製剤を得た。

【実施例5】

【0025】

KRP-197 0.2重量部に対し、L-メントール0.05重量部、エタノール（99.5）-水混液（混合比1:1.3）9.75重量部を加え分散した（KRP-197分散液）。尚、薬物透過制御膜として両面粘着テープ（商品名「両面紙粘着テープ」、コクヨ（株）製）を用いた。

【実施例6】

【0026】

KRP-197 0.2重量部に対し、L-メントール0.05重量部、HPCM 0

．2重量部、エタノール（99.5）－水混液（混合比1：1.3）9.75重量部を加え分散したものをリザーバー内容物とし、これを支持体である（商品名「コスモパックPTP」、カナエ（株）製）に0.9g充填した後、薬物透過制御膜かつ粘着層である両面粘着テープ（商品名「両面紙粘着テープ」、コクヨ（株）製）で封をし、リザーバー型経皮吸収製剤を得た。

【比較例1】

【0027】

KRP-197 0.2重量部に対し、硫酸ゲンタマイシン0.1重量部及び水9.7重量部を加え分散し、KRP-197単独の皮膚透過性評価用試料液を得た。

【0028】

<試験例1>（In vitro皮膚透過実験）

雄性ヘアレスラット（体重229.7～328.1g）の腹部摘出除毛皮膚を、横型拡散セル（有効拡散面積：0.95cm²、セル容積：2.5mL）に装着した。実施例1～4の粘着単層型経皮吸収製剤を図3（a）に示すように、腹部摘出除毛皮膚の角質層に貼付した。貼付面積は約0.95cm²とした。実施例5は図3（b）に示すように、角質層側セルにKRP-197分散液を入れ、腹部摘出除毛皮膚の角質層に薬物透過制御膜であり、かつ粘着層である両面粘着テープを貼付した。比較例1は図3（c）に示すように、角質層側セルにKRP-197単独の皮膚透過性評価用試料液を入れた。実施例1～5及び比較例1共に、真皮層側セルには1%硫酸ゲンタマイシン含有リン酸緩衝液（pH6.8）を適用した。経時的に真皮層側セルの1%硫酸ゲンタマイシン含有リン酸緩衝液（pH6.8）の一部を採取し、HPLC法で透過したKRP-197量を測定した。測定結果を基に時間に対する累積透過量をプロットし、その傾きから皮膚透過速度を算出した。その結果を表1に示す。

【0029】

【表1】

表1	
皮膚透過速度（ $\mu\text{g}/\text{hour}/\text{cm}^2$ ）	
実施例1	2.76
実施例2	1.48
実施例3	1.90
実施例4	1.30
実施例5	6.91
比較例1	0.58

【0030】

表1の結果から、全ての実施例においてKRP-197の低い皮膚透過性（比較例1）は改善された。粘着単層型経皮吸収製剤の中では、粘着層の基剤としてスチレン－イソブチレン－スチレンブロック共重合体、超淡色ロジンエステル及びミリスチン酸イソプロピルを用いた実施例1の製剤が最もKRP-197の皮膚透過性に優れており、比較例1に比べ約5倍高い皮膚透過速度を示した。リザーバー型経皮吸収製剤のリザーバー内容物の基剤として、L－メントール、エタノール（99.5）及び水を用い、粘着層かつ薬物透過制御膜として、両面粘着テープを用いた実施例5は、比較例1に比べ約12倍高い皮膚透過速度を示した。

【0031】

<試験例2>（In vivo皮膚適用試験）

雄性ヘアレスラット（体重202.9～252.3g）の腹部を電気カミソリにより除毛した。粘着単層型経皮吸収製剤である実施例1、又はin vitro皮膚透過実験結果（実施例5）を基に作製した実施例6のリザーバー型経皮吸収製剤を各ラットに1個ずつ貼付（実施例1の貼付面積約3cm²、実施例6の貼付面積約9cm²）した後、試験中の剥離を防止するため、市販のサージカルテープで固定した。鎖骨下静脈より経時的に採

血を行い、血清を分取した。KRP-197の血清中薬物濃度を、LC-MS/MS法で定量した。結果を図4に示す。

【0032】

図4から明らかなように、実施例1の粘着単層型経皮吸収製剤及び実施例6のリザーバー型経皮吸収製剤は、優れたKRP-197持続放出性を有していた。

【0033】

<試験例3> (Draize法による皮膚一次刺激性の評価)

雄性ウサギ(体重2.90~2.96kg)を用いた。実施例1及び6貼付の前日(24時間前)、背部の被毛を電気バリカンと電気カミソリで取り除き、貼付部位を4箇所作製した。その内、2箇所を正常皮膚、残りの2箇所は注射針で角質層に傷をつけ(出血しない程度)損傷皮膚とした。実施例1或いは実施例6をそれぞれ正常皮膚と損傷皮膚に貼付(実施例1の貼付面積3cm²、実施例6の貼付面積約9cm²)した後、これをニチバン粘着包帯で固定した。貼付時間は48時間とし、剥離直後(0時間)から、24、48時間後までの皮膚の状態を表2に示すDraizeの評価基準に従って評価した。

【0034】

【表2】

表2

A. 紅斑及び痂皮		0
紅斑なし		1
ごく軽度の紅斑(やっと認められる程度)		2
明らかな紅斑		3
中等度から強い紅斑		4
深紅色の強い紅斑に軽い痂皮症状(傷害は深部に)		
B. 浮腫		0
浮腫なし		1
ごく軽度の浮腫(やっと認められる程度)		2
明らかな紅斑(周囲と明らかに区分)		3
中等度の浮腫(約1mm盛り上がっている)		4
強い浮腫(1mm以上の盛り上がり、周囲にも広がる)		

【0035】

健常皮膚と損傷皮膚の評点を合計し、この合計を6で割って、皮膚一次刺激性指数を算出した。安全性区分は、皮膚一次刺激性指数が0~2の時は弱い刺激物、皮膚一次刺激性指数が3~5の時は中等度の刺激物、皮膚一次刺激性指数が6以上の時は強い刺激物とした。その結果を表3に示す。

【0036】

【表3】

表3

被験 実施例	区分	評点			皮膚一次 刺激性指数	安全性区分
		0時間	24時間	48時間		
実施例1	健常皮膚	1.33	1	0.67	0.89	弱い刺激物
	損傷皮膚	1	1	0.33		
実施例6	健常皮膚	1	1	1	1.06	弱い刺激物
	損傷皮膚	1.33	1	1		

【0037】

表3から明らかなように、実施例1の粘着単層型経皮吸収製剤と実施例6のリザーバー型経皮吸収製剤は皮膚一次刺激性が弱いことが分り、刺激性には問題ないことが分った。

【産業上の利用可能性】

【0038】

本発明によれば、皮膚からの吸収性の低い頻尿・尿失禁治療薬である KRP-197 を、皮膚から持続的かつ効率良く体内へ吸収させることができ、しかも皮膚刺激性の低い経皮吸収型頻尿・尿失禁治療製剤が提供される。また、本発明の製剤は、薬効の持続及び嚥下機能の低い小児や高齢者などへの投薬が困難という経口固形製剤（錠剤）の課題を改善し、更には一般的な非経口型製剤（注射剤や外用剤）の課題（投薬に痛みを伴う、投与後薬物の除去及び在宅医療が困難等の課題、投薬が患者本人或いは介護者に委ねられ用法及び用量の管理が低下し薬剤の適正使用率の低下を招く）をも改善可能なことから、幅広い年齢層の患者やその介護者及び医療従事者に受け入れられ易い製剤である。

【図面の簡単な説明】

【0039】

【図1】 粘着単層型経皮吸収製剤の一例の断面図

【図2】 リザーバー型経皮吸収製剤の一例の断面図

【図3】 各種製剤に配合された KRP-197 の *in vitro* 皮膚透過実験模式図であり、（a）は実施例 1～4 の粘着単層型経皮吸収製剤を、（b）実施例 5 を、（c）は比較例 1 を示す。

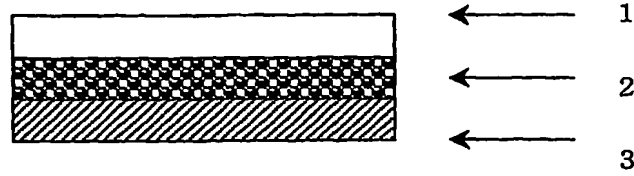
【図4】 実施例 1 及び実施例 6 を雄性ヘアレスラットに適用した時の血清中 KRP-197 の濃度推移を示すグラフ

【符号の説明】

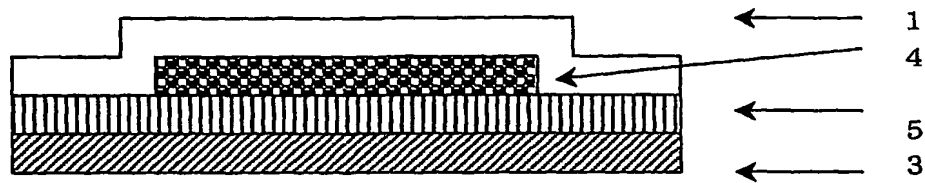
【0040】

- 1 支持体
- 2 粘着層
- 3 剥離ライナー
- 4 リザーバー内容物
- 5 粘着層（薬物透過制御膜としての機能も有する）
- 6 粘着単層型経皮吸収製剤
- 7 雄性ヘアレスラットの腹部摘出除毛皮膚
- 8 角質層側セル内の KRP-197 分散液
- 9 薬物透過制御膜
- 10 角質層側セル内の KRP-197 単独の皮膚透過性評価用試料液
- 11 真皮層側セル内の 1% 硫酸ゲンタマイシン含有リン酸緩衝液（pH 6.8）

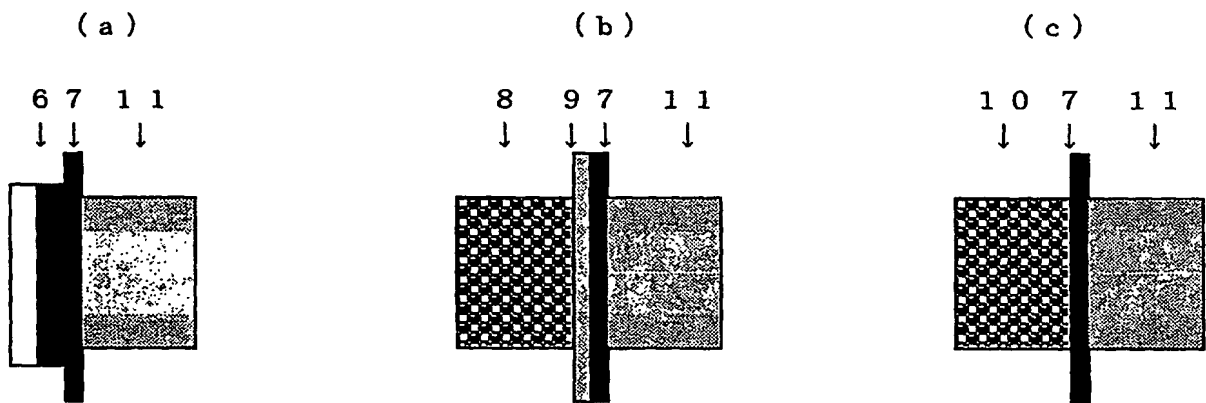
【書類名】 図面
【図 1】



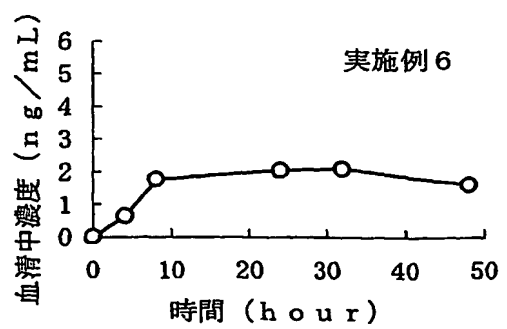
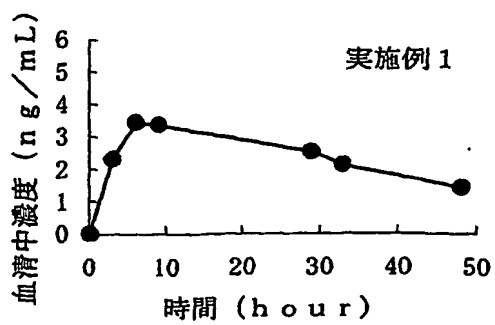
【図 2】



【図 3】



【図 4】



【書類名】要約書

【要約】

【課題】 皮膚からの吸収性の低い、膀胱に選択的な抗コリン作用を有する頻尿・尿失禁治療薬である 4-(2-メチル-1-イミダゾリル)-2,2-ジフェニルブチルアミド (KRP-197) を、皮膚から持続的かつ効率良く体内へ吸収させることができ、しかも皮膚刺激性の低い経皮吸収型頻尿・尿失禁治療製剤を提供する。

【解決手段】 KRP-197 と外用剤基剤からなる組成物を、経皮吸収製剤構造形成体に展延・乾燥、あるいは貯留し、粘着単層型経皮吸収製剤或いはリザーバー型経皮吸収製剤とすることにより、KRP-197 の皮膚透過性及び持続的な体内吸収性に優れ、かつ皮膚刺激性の低い製剤が提供された。

【選択図】 なし

特願 2 0 0 3 - 2 8 6 1 0 3

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 0 0 1 3 9 5]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 2 7 日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都千代田区神田駿河台 2 丁目 5 番地

氏 名

杏林製薬株式会社